

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



Caracterização de Esquemas Terapêuticos de Antirretrovíricos em Doentes com Idade Igual ou Superior a 65 anos

Catarina Isabel Pereira de Bragança

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2017

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



Caracterização de Esquemas Terapêuticos de Antirretrovíricos em Doentes com Idade Igual ou Superior a 65 anos

Catarina Isabel Pereira de Bragança

**Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentada
à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

**Orientador: Prof^ª Doutora Maria Fátima Pinela da Silva Mousinho
de Palhares Falcão**

2017

Resumo

Objetivos: Contribuir para o conhecimento dos esquemas terapêuticos prescritos num centro hospitalar português a doentes de idade igual ou superior a 65 anos com infeção VIH/ Sida.

Métodos: Realizou-se um estudo retrospectivo transversal com dados provenientes de um centro hospitalar português. Recolheu-se a informação sobre a idade e os esquemas terapêuticos prescritos aos doentes com idade igual ou superior a 65 anos, no ano de 2016.

Resultados: Do total de 22 doentes, 50% enquadra-se na classe etária entre os 65 e os 70 anos de idade; 5 doentes (23%) têm idade compreendida entre os 71 e os 75 anos e 6 doentes (27%) possuem idade superior a 75 anos.

Em 41% dos casos foi prescrito um esquema terapêutico de comprimido único (Dolutegravir + Abacavir + Lamivudina); a 32% um esquema terapêutico de 2 comprimidos; a 18% foram prescritos esquemas terapêuticos de 3 comprimidos e em 9% dos casos, os doentes apresentaram um esquema terapêutico de 4 comprimidos.

Um regime recomendado preferencial é seguido por 64% dos doentes e 9% seguem um regime recomendado alternativo.

64% dos doentes têm um regime contendo Abacavir + Lamivudina e 27% apresentam regimes com Tenofovir disoproxil fumarato + Emtricitabina.

O esquema terapêutico por classe de fármaco apresentado em 64% dos doentes foi de 2 N(t)RTI+ITI.

Em 64% dos doentes a terapêutica instituída não interage com o Citocromo P450 3A4 (CYP3A4). 36% dos doentes seguem terapêutica com potencial para interação com os fármacos mais comuns prescritos a idosos.

Conclusões: Num centro hospitalar português no ano de 2016 o regime mais comum nos indivíduos com mais de 65 anos e com VIH foi o esquema de comprimido único (41%), verificando-se a tendência para a prescrição de esquemas terapêuticos com menos comprimidos.

À maioria dos doentes (73%) foi prescrito um regime recomendado, *preferencial* ou *alternativo* (64% e 9%, respetivamente) para início da terapêutica antirretrovírica combinada, de acordo com as recomendações da Direção Geral de Saúde em doentes adultos e adolescentes com infeção crónica por VIH-1.

Verificou-se um maior n.º de doentes com esquemas terapêuticos contendo Abacavir + Lamivudina possivelmente devido ao facto de o Abacavir, ao contrário do Tenofovir disoproxil fumarato, não precisar de ajuste na dose em situações de patologia renal e também por ter menos efeitos negativos na densidade mineral óssea, características consideradas relevantes na população idosa.

A maioria dos doentes apresenta no regime terapêutico um Inibidor da Integrase (Dolutegravir ou Raltegravir), que poderá estar relacionado com o facto de esta classe de fármacos originar menos interações medicamentosas.

Palavras-chave: Vírus da imunodeficiência humana (VIH); Síndrome da imunodeficiência humana adquirida (SIDA); Terapêutica Antirretrovírica (TAR); Idoso

Abstract

Objectives: this study aims to contribute to the knowledge of the therapeutic regimens prescribed in a portuguese hospital center for patients aged ≥ 65 years with HIV / AIDS infection.

Methods: A transversal retrospective study was conducted with data from a portuguese hospital center. Information on the treatment regimens prescribed for patients of age equal or greater than 65 in the year of 2016 was collected.

Results: of the 22 patients, 50% were in the age group between 65 and 70 years of age; with 5 patients (23%) between the ages of 71 and 75 and 6 patients (27%) over 75 years of age.

It was found that in 41% of cases a single tablet therapeutic regimen (Dolutegravir + Abacavir + Lamivudine) was prescribed; 32% had a therapeutic regimen of 2 tablets, 18% were prescribed therapeutic regimen of 3 tablets and 9% of patients have a therapeutic regimen of 4 tablets.

A preferential recommended regimen is followed by 63% of the patients and 9% are on an alternative recommended regimen.

64% had a regimen containing Abacavir + Lamivudine, 27% of patients had Tenofovir disoproxil fumarate + Emtricitabine regimens.

The most common (64%) drug class association was 2 N(t)RTI + ITI.

Most of the patients (64%) have therapy that does not interact with cytochrome P450 3A4 (CYP3A4). 36% of patients follow a regimen which has the possibility to interact with the most common prescribed medication among the elderly.

Conclusions: In a Portuguese hospital in the year 2016, the most common regimen among individuals over 65 years old and with HIV was the single tablet therapeutic regimen (41%), which agrees with the trend to prescribe therapeutic regimens with fewer tablets.

Most patients (73%) are on a recommended or alternate recommended regimen (64% and 9%, respectively) for initiation of combination antiretroviral therapy in adult and adolescent patients with chronic HIV-1 infection as recommended by the Portuguese health department.

The largest number of patients are undergoing therapeutic regimens containing Abacavir + Lamivudine possibly because Abacavir, unlike Tenofovir disoproxil fumarate, does not require dose adjustment in renal pathology situations and also because it has fewer negative effects on bone mineral density, characteristics which are relevant on the elderly.

Most patients have an integrase strand transfer inhibitor (Dolutegravir or Raltegravir) in the therapeutic regimen, possibly due to the fact that this class of drugs causes fewer drug interactions.

Key-words: Human Immunodeficiency Virus (HIV); Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS); Antiretroviral therapy (ART); Elderly

Abreviaturas

3TC	Lamivudina
ABC	Abacavir
ABC/3TC	Abacavir + Lamivudina
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
ARN	Ácido Ribonucleico
ARV	Antirretrovírico
ATV/c	Atazanavir/cobicistato
ATV/r	Atazanavir/Ritonavir
AZT	Zidovudina
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
COBI	Cobicistato
DGS	Direção Geral de Saúde
DMO	Densidade Mineral Óssea
DRV/c	Darunavir/cobicistato
DRV/r	Darunavir/Ritonavir
DTG	Dolutegravir
DTG/ABC/3TC	Dolutegravir + Abacavir + Lamivudina
EFV	Efavirenz
ETR	Etravirina
EVG	Elvitegravir
EVG/c	Elvitegravir/cobicistato
FTC	Emtricitabina
gp120	Glicoproteína 120
gp41	Glicoproteína 41
IP	Inibidor da protease
IP/r	Inibidor da protease potenciado
ITI	Inibidor da Integrase
LPV/r	Lopinavir/Ritonavir
MVC	Maraviroc
N(t)RTI	Análogo nucleósido/nucleótido inibidor da transcriptase reversa
NNRTI	Análogo não nucleósido inibidor da transcriptase reversa
NVP	Nevirapina
OMS	Organização Mundial de Saúde

PREP	Profilaxia pré-exposição
RAL	Raltegravir
RCM	Resumo das Características do Medicamento
RPV	Rilpivirina
RTV	Ritonavir
SIDA	Síndrome de Imunodeficiência Adquirida
SNC	Sistema Nervoso Central
TAF	Tenofovir Alafenamida Fumarato
TAF/FTC	Tenofovir Alafenamida Fumarato + Emtricitabina
TARc	Terapêutica Antirretrovírica combinada
TDF	Tenofovir disoproxil fumarato
TDF/FTC	Tenofovir disoproxil fumarato + Emtricitabina
UNAIDS	Joint United Nations Programme on HIV/AIDS
VIH	Vírus da imunodeficiência humana
VIH-1	Vírus de imunodeficiência humana de tipo 1
VIH-2	Vírus de imunodeficiência humana de tipo 2

Índice

1. Introdução.....	11
1.1. Terapêutica antirretrovírica	14
1.2. Interações.....	16
1.3. Terapêutica precoce, vantagens e inconvenientes	19
1.4. Esquemas terapêuticos	21
1.4.1. Regimes Recomendados.....	21
1.4.2. Escolha de 2 N(t)ITR	22
1.4.3. Escolha entre ITI, NNRTI e IP/r	22
1.4.4. Outros Regimes.....	23
2. Objetivo	24
3. Materiais e Métodos	24
4. Resultados e Discussão	26
4.1. Distribuição de doentes por N.º de comprimidos do esquema terapêutico....	27
4.2. Distribuição de doentes por regime terapêutico: Recomendado Preferencial, Recomendado Alternativo e Outro regime.....	28
4.3. Distribuição de doentes por regime terapêutico contendo ABC/3TC vs TDF/FTC	29
4.4. Distribuição de doentes segundo as classes de fármacos do regime terapêutico	30
4.5. Distribuição dos doentes em terapêutica com potencial para interação medicamentosa.....	30
5. Conclusão.....	33
Referências Bibliográficas	35

Índice de Figuras:

Figura 1. N.º de doentes em função da idade	26
Figura 2. Distribuição de doentes por nº de comprimidos do esquema terapêutico.....	27
Figura 3. Distribuição de doentes por regime terapêutico: Preferencial, Alternativo e Outro regime	28
Figura 4. Distribuição de doentes por regime terapêutico contendo ABC/3TC vs TDF/FTC	29
Figura 5. Distribuição de doentes segundo as classes de fármacos do regime terapêutico	30
Figura 6. Distribuição dos doentes em regime terapêutico com potencial para interação medicamentosa através do citocromo CYP3A4	31

Índice de Tabelas:

Tabela 1. Fármacos antirretrovíricos por classes	15
Tabela 2. Regimes Recomendados	21
Tabela 3. Classificação dos regimes terapêuticos prescritos aos doentes selecionados	25
Tabela 4. Classificação dos regimes terapêuticos prescritos segundo a classe a que pertencem	25
Tabela 5. Distribuição dos doentes em terapêutica com potencial para interação medicamentosa com os fármacos mais comuns nos idosos com VIH	32

1. Introdução

A eficácia da terapêutica antirretrovírica combinada (TARc) tem contribuído para o aumento da sobrevivência dos indivíduos infetados pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH), resultando num número crescente de indivíduos de idade avançada a viverem com a infeção (1). Em Portugal, no final de 2014, 22,8% dos indivíduos com a infeção por VIH tinham idade superior a 55 anos e 8,3% idade superior a 65 anos (2). Nos Estados Unidos da América, em 2013, cerca de 42% dos indivíduos com VIH apresentavam idade superior a 50 anos, 25% superior a 55 anos e 6% idade superior a 65 anos (3). No final de 2014, nos EUA a faixa etária 50-54 anos correspondeu à maior percentagem de indivíduos com a infeção VIH (18%); de 2010 a 2014 o maior aumento de prevalência (aumento de 59%) foi nos indivíduos com mais de 65 anos (4).

Desde o início da epidemia em Portugal, 74,2% dos casos notificados ocorreram no grupo etário 20-44 anos e 14,6% em indivíduos acima dos 49 anos. No ano de 2014 existiram 1220 casos de infeção por VIH, confirmando a tendência dos anos mais recentes, a proporção de casos entre os 20-44 anos continuou a decrescer (60,8%) e, simultaneamente, mais de 25% do total de novos casos notificados, ocorreram em indivíduos com 50 ou mais anos de idade e 6,5% em indivíduos acima de 65 anos, acentuando a importância crescente da abordagem da infeção por VIH nestes grupos etários (2).

A infeção pelo VIH é reconhecida internacionalmente como uma ameaça ao desenvolvimento social e económico das populações. A nível nacional tem sido analisada face à dimensão abrangente dos fatores determinantes da transmissão e das implicações particulares deste tipo de infeção em todos os níveis da saúde pública e da integração social (5). Em Portugal entre 2009 e 2013 a taxa de mortalidade relativa à doença pelo VIH tem diminuído progressivamente. Em 2013 a taxa de mortalidade padronizada foi 4,0 por cada 100 000 habitantes e a taxa de mortalidade padronizada ≥ 65 anos foi 3,4 por cada 100 000 habitantes. A 31 de dezembro de 2014 existiam 30956 casos de infeção por VIH em seguimento ambulatorio hospitalar referidos no SI.VIDA sendo que 8,3% desses casos correspondiam a indivíduos com mais de 65 anos (2).

Existem diversos fatores a ter em atenção quando se analisa a associação entre a SIDA e o envelhecimento:

- Existência de diagnósticos tardios devido a poucos rastreios
- Infeção pelo VIH pode exacerbar o envelhecimento
- Presença de comorbilidades
- Possíveis alterações farmacocinéticas devido à idade
- Necessidade de polimedicação
- Maior propensão para o aparecimento de reações adversas

Com o avançar da idade (superior a 50 anos) existem alterações nos comportamentos de risco relacionados com o aumento crescente da utilização de medicamentos para a disfunção erétil, e com a diminuição do uso do preservativo possivelmente devido à ausência de preocupação em engravidar. Adicionalmente, a diminuição dos níveis de estrogénio em circulação leva à diminuição da espessura do epitélio vaginal e à redução na produção de muco, tornando estes tecidos mais suscetíveis a microabrasões que podem facilitar a infeção por VIH (1).

Os idosos são geralmente considerados pelos profissionais de saúde como sendo de baixo risco originando menos rastreios nas faixas etárias mais avançadas (1,6). Nos Estados Unidos da América (EUA) e Canadá, os adultos com idade superior a 50 anos começam o tratamento com TARc em estádios mais avançados da doença possivelmente devido ao diagnóstico tardio (7). O Centers for Disease Control and Prevention (CDC) considerou que em 2013, 37% dos indivíduos com mais de 55 anos à data do diagnóstico já cumpriam com os critérios de SIDA em comparação com 30% dos indivíduos na a faixa etária 35-44 anos.

Indivíduos infetados com VIH vivem cada vez mais anos graças à TARc contudo alguns indivíduos mostram sinais de envelhecimento precoce (8). A própria infeção por VIH pode afetar a biologia do envelhecimento resultando em manifestações sintomáticas geralmente associadas à idade avançada. Contagens baixas de CD4+ estão associadas a problemas hepáticos, cardiovasculares, pulmonares e renais uma vez que a replicação do VIH contribui para a disrupção na função do endotélio e das citocinas inflamatórias (9). Um estudo mostrou que indivíduos infetados com VIH (infeção recente e crónica) têm uma idade epigenética 4,9 anos superior aos controlos saudáveis e um aumento do risco de mortalidade de 19% (8).

A imunodeficiência moderada (contagens de CD4+ superior a 350 células/mm³), efeitos metabólicos e os efeitos adversos da terapêutica antiretroviral combinada, também podem contribuir para o agravamento de comorbilidades pré-existentes que podem complicar o tratamento (9).

Os dados estatísticos indiciam que a população de idade compreendida entre os 60 e os 80 anos com infeção pelo VIH vai aumentar progressivamente constituindo preocupação acrescida por se tratar de uma população em que os dados de ensaios clínicos e de estudos farmacocinéticos são muito escassos (1). A metabolização hepática e renal são a forma mais comum de eliminação dos fármacos incluindo os fármacos da TARc. Tanto a função renal como a função hepática diminuem com o envelhecimento podendo resultar numa redução da eliminação e consequentemente, maior acumulação do fármaco, o que poderá explicar o maior número de reações adversas nas idades mais avançadas. Contudo, não está provado que a acumulação do fármaco no organismo de indivíduos de idade avançada possa levar a uma maior incidência e gravidade de reações adversas quando comparado com indivíduos mais novos (1).

Ao contrário da população em geral, indivíduos de idade mais avançada infetados com VIH têm maior probabilidade de terem comorbilidades. As patologias renal, vascular e pulmonar foram associadas a contagens de CD4+ <200 células/mm³ e a hipertensão foi associada a contagens de CD4+ >200 células/mm³ (10). As comorbilidades pré-existentes, a diminuição da função hepática e renal associada ao envelhecimento e interações medicamentosas derivadas da polimedicação podem afetar a tolerância à TARc. Indivíduos de idade avançada têm maior probabilidade de desenvolver hipercolesterolemia, anemia, hipercaliémia e doença renal depois de iniciar TARc. A idade avançada também está relacionada com um aumento no número de alterações de regime terapêutico devido a reações adversas (9).

A TARc deve ser disponibilizada a todas as pessoas infetadas por VIH, independentemente do valor da contagem de linfócitos T CD4+ (1,11–13). Está recomendado um início precoce da TARc em indivíduos com idade igual ou superior a 50 anos (1,11). O tratamento precoce é particularmente importante nestas faixas etárias devido à fraca recuperação imunológica e ao maior risco de desenvolver problemas não

relacionados com a SIDA (1). Em comparação com indivíduos mais jovens, os indivíduos com infecção por VIH não tratados demonstram taxas mais rápidas de diminuição das células CD4 + e progressão mais rápida para SIDA e morte. Com o tratamento, os doentes de idade avançada têm uma melhor resposta virológica, mas uma resposta imunológica menos robusta (9).

A prevalência da infecção por VIH tem vindo a aumentar na população com mais de 65 anos. Existem vários desafios no tratamento desta faixa etária com especificidades próprias pelo que é urgente a obtenção de mais informação neste âmbito.

1.1. *Terapêutica antirretrovírica.*

A TARc tem reduzido a morbidade e mortalidade em todos os estadios da infeção por VIH e reduzido também a transmissão. A supressão máxima e duradoura da virémia no plasma retarda ou previne a seleção de mutações resistentes à terapêutica, restaura e preserva a função imunitária e proporciona benefícios clínicos (1).

Apesar de todos os benefícios não é possível erradicar a infeção por VIH com a TARc atual. A interrupção do tratamento tem sido associada ao aumento da virémia, diminuição da função imunitária aumento da mortalidade e morbidade (1,14).

Objetivos da TAR

Os principais objetivos da TARc são:

- Reduzir a morbidade e a mortalidade associadas à infeção por VIH.
- Preservar o estado de saúde, a autonomia e a qualidade de vida dos doentes
- Restaurar e preservar a função imunitária.
- Maximizar a supressão duradoura e sustentada da replicação de VIH.
- Prevenir a transmissão de VIH. (1,11)

As diferentes classes de medicamentos antirretrovíricos interferem em diferentes fases do ciclo de vida do vírus do VIH (15).

Atualmente estão aprovadas para o tratamento da infeção VIH-SIDA seis classes de fármacos:

- Inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (N(t)RTI)
- Inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (NNRTI)
- Inibidores da protease (IP)
- Inibidores de entrada
- Inibidores de fusão
- Inibidores da Integrase (ITI) (15–17)

Os primeiros fármacos antirretrovíricos a surgir foram os Inibidores da transcriptase reversa. O uso da enzima transcriptase reversa é uma característica única dos retrovírus como o VIH. A transcriptase reversa converte o ARN viral numa cadeia complementar de ADN. Os Inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa são semelhantes aos nucleótidos naturais endógenos, contudo têm uma estrutura ligeiramente diferente que impede que sejam adicionados mais nucleótidos endógenos à cadeia em construção, terminando a transcrição reversa. Os Inibidores não nucleosídeos atuam ligando-se à transcriptase reversa de forma não competitiva, ou seja, induzem alterações conformacionais no centro ativo da enzima inibindo a sua função (15).

Depois da infeção da célula pelo VIH e a incorporação do seu ADN no ADN do hospedeiro são produzidas longas cadeias de poliproteínas virais que têm que ser clivadas pela protease do VIH. Os inibidores da protease atuam inibindo essa enzima impedindo que se formem novas partículas virais ativas. Apesar do VIH poder continuar a replicar-se na presença de inibidores da protease o resultado são partículas virais imaturas e incapazes de infetar novas células (15).

Os inibidores da integrase atuam inibindo a enzima integrase que é essencial na replicação do vírus. A integrase é responsável por inserir o ADN viral no ADN da célula hospedeira (15).

Para infectar uma célula o VIH tem de se ligar a dois recetores na superfície da célula, CD4 e CCR5 (vírus com tropismo R5) ou CXCR4 (vírus com tropismo X4). O Maraviroc é um inibidor do CCR5 pertencente à classe dos inibidores de entrada. Ao inibir o co-recetor CCR5 humano na célula hospedeira, o maraviroc evita que a glicoproteína 120 (gp120) viral se ligue à superfície da célula. Este fármaco só deve ser usado em indivíduos infectados com vírus que possuam tropismo R5, sendo menos eficaz contra vírus com tropismo X4 e vírus cujo mecanismo de entrada seja CXCR4/CCR5 combinado (15,18).

Depois da gp120 do invólucro viral se ligar ao CCR5 ou CXCR4, expõe uma outra glicoproteína do invólucro viral chamada glicoproteína 41 (gp41). As glicoproteínas têm de passar por mudanças conformacionais para aproximarem o vírus da célula hospedeira de modo que a fusão seja possível. O enfuvirtida é um inibidor de fusão que se liga à GP41 e impede as mudanças conformacionais necessárias para que exista fusão do vírus com a célula hospedeira. Por este fármaco ser uma proteína deve ser administrado por via injetável (15).

Tabela 1. Fármacos antirretrovíricos por classe terapêutica

Análogo não nucleósido inibidor da transcriptase reversa (NNRTI)	Inibidor de fusão
Efavirenz	Enfuvirtida
Nevirapina	
Etravirina	Inibidor de entrada
Rilpivirina	Maraviroc
Análogo nucleósido inibidor da transcriptase reversa (N(t)RTI)	Inibidores da protease (IP)
Abacavir	Atazanavir
Didanosina	Darunavir
Emtricitabina	Fosamprenavir
Lamivudina	Indinavir
Tenofovir	Lopinavir
Zidovudina	Ritonavir
Inibidor da integrase (ITI)	Saquinavir
Dolutegravir	Tipranavir
Raltegravir	
Elvitegravir	

1.2. Interações

Interações medicamento-medicamento entre fármacos antirretrovíricos e medicação concomitante são comuns e podem levar ao aumento ou diminuição da exposição ao fármaco (1).

As interações mais relevantes são as farmacocinéticas (que conduzem a alteração de concentrações) e podem dar origem a casos de toxicidade ou a casos de redução da resposta terapêutica. (1,13)

As interações farmacocinéticas podem ocorrer durante a absorção, metabolismo ou eliminação.

Alguns fármacos antirretrovíricos (como ATV e RPV) precisam da acidez gástrica para que sejam absorvidos pelo que os agentes que diminuem o pH do estômago como inibidores da bomba de prótons, antagonistas H₂ ou antiácidos podem reduzir a sua absorção. A absorção dos inibidores da integrase (ITI) pode ficar reduzida devido à formação de complexos com produtos contendo cátions polivalentes como alumínio, cálcio, magnésio ou ferro presentes em suplementos ou antiácidos. Outro mecanismo pelo qual a absorção pode ser comprometida é o efeito sobre o sistema transportador P-glicoproteína nos intestinos que pode reduzir ou aumentar a absorção de fármacos (1).

As interações podem ocorrer devido a alterações na metabolização hepática. O sistema enzimático citocromo P450 é responsável pela metabolização da maior parte dos fármacos incluindo Inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (NNRTI); Inibidores da protease (IP); Inibidor de entrada maraviroc (MVC) e ITI elvitegravir (EVG). A enzima glucuroniltransferase é a enzima responsável pelo metabolismo dos ITI dolutegravir (DTG) e raltegravir (RAL) pelo que fármacos que inibam ou induzam esta enzima podem afetar a farmacocinética destes ITI. (1)

Os fármacos antirretrovíricos são substratos de vários sistemas enzimáticos e podem ser indutores ou inibidores e/ou substratos. A indução provocará uma diminuição da concentração do outro fármaco podendo diminuir a sua eficácia. A inibição originará um aumento da concentração com maior risco de toxicidade. Em geral a indução é um processo lento (dias ou semanas) enquanto a inibição é um processo rápido (horas) (13).

A potenciação farmacocinética é uma estratégia utilizada para aumentar a exposição a um fármaco através da administração de potenciadores farmacocinéticos (atualmente existem dois: ritonavir (RTV) e cobicistato (COBI)) que vão inibir as enzimas metabolizadoras. RTV e COBI são potentes inibidores do CYP3A4 o que resulta numa maior exposição do fármaco antirretrovírico que é metabolizado por esse conjunto enzimático. COBI ao contrário do RTV não apresenta atividade antirretrovírica (1,13).

Interações medicamentosas também podem dar origem a alterações na eliminação do fármaco, por exemplo, DTG diminui a clearance renal da metformina através da inibição dos transportadores aniônicos nas células tubulares renais. Outros transportadores também podem ser suscetíveis a interações (1).

De forma a prevenir eventos adversos na população idosa infetada com VIH é necessária uma abordagem multifacetada que requer a seleção do regime mais adequado ao doente em questão (19).

Um número significativo de doentes com infeção VIH tomam medicação concomitante.

A polimedicação é mais comum em doentes VIH do que na população em geral da mesma idade. Doentes infetados com VIH consomem mais fármacos com ação no sistema nervoso central e anti-infecciosos especialmente sulfonamidas, macrólidos quinolonas comparando com a população em geral (20). Um estudo numa *cohorte* suíça estimou que doentes com mais de 50 anos têm maior probabilidade de estar a tomar medicação concomitante comparando com doentes mais novos (82% versus 61%) e têm maior risco (51% versus 35%) de uma potencial interação medicamentosa (associações contraindicadas ou que requeiram um ajuste de dose que não foi realizado) (21). Doentes mais velhos (idade ≥ 50 anos) têm maior probabilidade de terem interações medicamentosas devido ao facto de usarem maior número de medicamentos concomitantes (22). Interações com antirretrovíricos são complicadas, envolvem múltiplas vias de metabolização e enzimas e não são fáceis de prever (23).

As interações medicamentosas mais importantes devem-se a modelação no CYP (23). Os IP tendem a inibir o CYP3A4, enquanto os NNRTI (NVP, EFV, ETV) muitas vezes induzem essa enzima. Os ITI DTG e RAL não inibem nem induzem CYP3A4. Os regimes contendo RAL são os que têm menos risco de interações e é menos provável que as concentrações de fármacos coadministrados sejam alteradas (24). É possível consultar bases de dados de interações. Existem diversos recursos online que permitem consultar facilmente possíveis interações com antirretrovíricos (25–27).

A doença cardiovascular é uma das comorbilidades mais comuns na população idosa infetada com VIH. A medicação cardiovascular é a medicação concomitante mais comum nesta população (21)

Os IP/r podem aumentar a concentração plasmática dos bloqueadores dos canais de cálcio, levando a prolongamento do intervalo PQ, potenciando o efeito hipotensivo (28). Contudo, os NNRTI como o EFV e NVP podem ter o efeito oposto, diminuindo as concentrações plasmáticas de bloqueadores dos canais de cálcio (1). Antiarrítmicos como a amiodarona estão contraindicados em doentes com prescrição de IP, uma vez que os IP podem reduzir significativamente o metabolismo destes fármacos causando efeitos secundários que podem colocar a vida do doente em risco (1). NNRTI como a NVP e IP como RTV são os ARV que mais facilmente interagem com a varfarina. A inibição do metabolismo da varfarina pode ocorrer com EFV e ETV (29).

As estatinas também podem interagir com os ARV. Lovastatina e sinvastatina estão contraindicadas em doentes medicados com IP uma vez que são exclusivamente metabolizados pelo CYP3A4 e os IP são potentes inibidores do CYP3A4. A atorvastatina não está contraindicada em doentes a quem está prescrito IP mas é importante reduzir a dose (23). O uso de pravastatina, rosuvastatina e atorvastatina em doentes com VIH a quem foi receitado IP é bem tolerado e resulta numa boa resposta virológica (30). Os NNRTI (com excepção do RPV) tendem a induzir o metabolismo das estatinas. EFV e ETR levam a níveis plasmáticos diminuídos de atorvastatina e sinvastatina. EFV também diminui os níveis de pravastatina em 40%, no entanto não é expectável que o ETR afete os níveis plasmáticos de pravastatina e rosuvastatina (1).

Os inibidores da fosfodiesterase tipo 5 usados na disfunção erétil são metabolizados pelo CYP450 e necessitam de ajuste na dose se o doente estiver concomitantemente medicado com IP ou COBI. Não está recomendado o uso simultâneo de avanafil com IP, COBI ou NNRTI. Todos os outros (sildenafil, tadalafil, vardenafil) requerem uma redução na dose e/ou frequência quando usados em conjunto com IP ou COBI de forma a prevenir toxicidade (19).

Os IP podem aumentar a concentração plasmática de antagonistas alfa adrenérgicos como alfuzosina. A sua coadministração não é recomendada dado o risco aumentado de hipotensão ortostática. Os IP/r podem aumentar a concentração de tansulosina portanto o seu uso conjunto também não está recomendado. Poucas interações são esperadas entre IP e outros antagonistas alfa adrenérgicos como a doxazosina e prazosina contudo uma monitorização atenta é recomendada (29).

É espectável que IP potenciados aumentem as concentrações plasmáticas de antidepressivos tricíclicos recomendando-se a dose mais baixa possível e monitorização atenta (1). Os níveis de trazodona aumentam com o uso de atazanavir não potenciado e com todos os IP potenciados, consequentemente aumenta igualmente o risco de eventos adversos cardiovasculares e no SNC (31). LPV/r contribui para a diminuição dos níveis plasmáticos de bupropiona (32). Midazolam e triazolam estão contraindicados com o uso de IP. Benzodiazepinas com metabolização CYP3A4 (como alprazolam, diazepam, midazolam e triazolam) devem ser evitadas com o uso concomitante de IP/r, COBI ou EFV. Se for necessário usar uma benzodiazepina deve-se optar pelo lorazepam cuja metabolização envolve glucuronidação (1).

IP/r aumentam os níveis plasmáticos de claritromicina. Rifampicina é contraindicada quando em conjunto com IP porque reduz a resposta terapêutica dos ARV. O uso conjunto de azóis e IP aumenta o risco de arritmias (29).

LPV/r aumenta a concentração de oxicodona. DRV/r e LPV/r podem diminuir os níveis de metadona originando síndrome de abstinência (29)

O uso de budesonida em combinação com IP pode resultar na diminuição dos níveis plasmáticos de IP e aumentar os níveis do glucocorticoide resultando em síndrome de Cushing (33)

É importante avaliar as possíveis interações com os antirretrovíricos tendo em consideração todos os medicamentos que o doente está a tomar, como produtos naturais e produtos de medicinas alternativas. São importantes também as contraindicações e realizar os ajustes de dose quando necessário. Deve considerar-se a monitorização dos níveis plasmáticos quando se administram fármacos com potenciais interações farmacocinéticas de forma a evitar o risco de toxicidade ou de falência terapêutica (13). A diminuição da função renal e hepática em idosos é uma realidade pelo que são importantes os valores da clearance devendo a dose ser ajustada se necessário (19).

1.3. *Terapêutica precoce, vantagens e inconvenientes*

A realização de testes de rastreio da infeção VIH associados à utilização de profilaxia pré-exposição (PREP) por indivíduos com maior risco de contrair VIH pode aumentar o número de doentes assintomáticos identificados numa fase precoce da infeção. O pico inicial de virémia em indivíduos infetados diminui pouco, depois da infeção aguda (depois de cerca de 2 meses)(1). Contudo existe uma razão para tratar uma infeção recente (2-6 meses depois da infeção) e começar a terapêutica antes da transição para a infeção crónica uma vez que apesar da virémia baixar, a replicação viral no tecido linfóide continua elevada (1,34).

Os benefícios da terapêutica precoce incluem (11,35):

- menos eventos de morbilidade severa
- redução da gravidade dos sintomas;
- aumento do diagnóstico precoce e seguimento adequado do doente nos cuidados de saúde;
- preservação da função imunitária
- diminuição dos fenómenos de imunoativação e inflamatórios;
- diminuição da transmissão
- diagnóstico de outras doenças sexualmente transmissíveis

Contudo, nem todos os estudos observacionais demonstraram os efeitos positivos do início precoce da TARc. São necessários mais estudos para avaliar as vantagens e inconvenientes na terapêutica a longo prazo (35).

No contexto dos resultados mais recentes apresentados pelos estudos HTPN 052, START e TEMPRANO, a terapêutica antirretrovírica deve ser disponibilizada a todas as pessoas diagnosticadas com infeção primária por VIH, embora não exista consenso em relação à evidência científica do benefício a longo prazo desta opção, exceto em relação a situações específicas (11,13,35).

Situações específicas com forte indicação para iniciar TARc (11):

- Doentes com eventos definidores de SIDA;
- Doentes com linfócitos T CD4+ <350 células/mm³ ou ARN VIH > 100.000 cópias/ml;
- Sintomas graves ou prolongados sobretudo com atingimento do SNC;
- Diagnóstico de infeção primária nas 12 semanas seguintes a um teste negativo

Desde 2003 que a evidência tem favorecido o início precoce da TARc uma vez que reduz a mortalidade, a morbilidade e a transmissão do VIH. Indivíduos com infeção de VIH não tratados podem ter maior desenvolvimento de condições não definidoras de SIDA incluindo doença cardiovascular, doença renal, doença hepática e vários tipos de cancro e distúrbios neurocognitivos. Ao iniciar a TARc mais cedo, a probabilidade destes eventos ocorrerem diminui (35). Um ensaio clínico randomizado (TEMPRANO) mostrou que iniciar a TARc quando CD4 > 500 células/mm³ levou a menor morbilidade (total de mortes e doenças definidoras de SIDA e não definidoras de SIDA) comparando com o início a CD4 <500 células /mm³ (36). O estudo START demonstrou que o início imediato de TARc reduz tanto eventos relacionados com SIDA como eventos não relacionados com a SIDA, mas que o benefício foi maior no caso dos eventos relacionados com a SIDA. Nos indivíduos que iniciaram a TARc mais cedo verificou-se uma diminuição de

57% em relação ao aparecimento de resultados clínicos desfavoráveis (37). Evidências nos ensaios clínicos também demonstraram que a TARc diminui substancialmente a probabilidade de transmissão (38). O ensaio clínico HPTN 052 indica que o início precoce da TARc reduz em 93% o risco de transmissão por via sexual da infecção por VIH (39).

O ensaio clínico TEMPRANO demonstrou que iniciar a TARc com contagem de CD4 superior a 500 células/mm³ não estava associado com o aumento do risco de reações adversas nível 3 (severas) ou 4 (colocam a vida em risco) (36). Contudo, outro estudo observacional demonstrou que existe um aumento do risco de eventos adversos laboratoriais e hepáticos quando os indivíduos iniciaram a TARc com contagem de CD4 superior a 500 células/mm³ apesar de não ter sido associado à descontinuação da terapêutica (40). Assim a o risco individual para eventos adversos deve ser avaliado no contexto de potenciais benefícios para o indivíduo considerando a idade, as práticas sexuais e o prognóstico a longo prazo (40).

De acordo com a UNAIDS estima-se que expandir a TARc a todas as pessoas a viver com infecção por VIH pode evitar 21 milhões de mortes relacionadas com SIDA e 28 milhões de novas infeções até 2030 (35).

O aumento da despesa inerente à TARc precoce pode ser de certa forma compensado pela redução dos custos subsequentes (como hospitalização e aumento da produtividade) e prevenir que novos indivíduos possam contrair a infecção por VIH (35). Contudo, é necessário cobertura elevada dos rastreios e disponibilidade de tratamento bem como, a adesão à terapêutica por parte dos indivíduos infetados. Tal como na doença crónica por VIH, a decisão sobre o início da terapêutica antiretroviral na infeção primária deverá ter sempre em consideração a opinião do doente, essencial para a adesão ao esquema terapêutico (1,11).

É essencial continuar a monitorizar a segurança da TARc a longo prazo e as implicações no que diz respeito à toxicidade, adesão à terapêutica e possível surgimento de resistências (1). Há estudos que revelam que o início da TARc com contagens mais altas de CD4 está relacionada com uma baixa resistência à TARc (41,42). A OMS recomenda que os sistemas de saúde utilizem indicadores precoces para avaliar a resistência à TARc.

1.4. Esquemas terapêuticos

1.4.1. Regimes Recomendados

O início de TARc em indivíduos com infecção por VIH e sem terapêutica antirretrovírica prévia consiste geralmente no uso de dois N(t)ITR em combinação com outro fármaco antirretrovírico de uma das seguintes classes: ITI, NNRTI, inibidor da protease potenciado IP/r. (1,13)

Não existem dados que suportem a indicação de um regime terapêutico apenas com base na idade do doente. A escolha do regime deve ter em conta a presença de comorbilidades e a medicação concomitante (1).

Consideram-se exemplos de comorbilidades comuns que afetam a escolha do regime terapêutico a doença renal, a osteoporose ou o elevado risco cardiovascular. Em caso de doença renal crónica e/ou osteoporose não está indicado tenofovir disoproxil fumarato (TDF), podendo optar-se por Abacavir (ABC). TDF tem sido associado a diminuição da mineralização óssea e tubulopatia renal proximal. Em casos de elevado risco cardiovascular deve-se evitar considerar regimes baseados em ABC e Lopinavir/Ritonavir (LPV/r) (1). É necessária maior atenção na monitorização da TARc em adultos com mais de 50 anos devido ao maior risco de desenvolver reações adversas a nível renal, hepático, cardiovascular e ósseo (1).

O ABC pode provocar reações de hipersensibilidade que afetam 5 a 8% dos doentes e ocorrem nas primeiras 6 semanas de TARc (43). As reações de hipersensibilidade ao ABC foram associadas à presença do complexo maior de histocompatibilidade classe I alelo HLA-B*5701 e por essa razão recomenda-se o seu teste antes de iniciar terapêutica com ABC (1,11). O teste pode ser realizado no sangue ou saliva e consiste na sequenciação genética através de sondas específicas para o alelo HLA-B*5701. O teste é positivo se o alelo estiver presente e negativo se estiver ausente (44).

Tabela 2. Regimes Recomendados (Adaptado de Recomendações Portuguesas para o tratamento da infeção por VIH-1 e VIH- 2, 2016, versão 1)

Coluna A		Coluna B
Preferencial	Alternativo	Preferencial
ITI		N(t)ITR
DTG		TDF/FTC
RAL		ABC/3TC
EVG/c		TDF/FTC
NNRTI		N(t)ITR
RPV	EFV	TDF/FTC ABC/3TC
IP/r		N(t)ITR
	DRV/r ATV/r	TDF/FTC ABC/3TC

A combinação inicial de ARV deve incluir um inibidor da cadeia de transferência da integrase (ITI) ou um análogo não nucleósido inibidor da transcriptase reversa (NNRTI). Os inibidores da protease potenciados (IP/r) estão recomendados para os doentes intolerantes, com contra-indicações para a prescrição dos ITI ou NNRTI ou para aqueles em que, pela complexidade ou particularidade da situação clínica, constituam a opção terapêutica mais adequada. Os regimes de TARc a prescrever resultam da associação

de um ARV da coluna A com uma das coformulações da coluna B, referidas na Tabela 2 (11).

1.4.2. Escolha de 2 N(t)ITR

Todos os regimes recomendados incluem uma combinação de N(t)ITR que pode ser ABC/3TC, TDF/FTC ou TAF/FTC. A base de escolha entre as três combinações possíveis assenta nas diferenças entre ABC, TDF e TAF uma vez que FTC e 3TC estão associados a poucos eventos adversos e têm uma eficácia semelhante.(1) No entanto atualmente não existe informação suficiente que permita considerar como equivalentes terapêuticos o FTC e 3TC uma vez que os dados disponíveis dizem respeito ao uso conjunto com os outros antirretrovíricos da combinação.(13)

As principais vantagens do TAF e TDF em relação ao ABC é a atividade contra hepatite B (relevante em casos de co-infecção), o facto de não ser necessário o teste para HLA-B*5701. O TDF também tem sido associado a eventos lipídicos mais favoráveis. Contudo TDF tem sido associado com diminuição da função renal, tubulopatia proximal renal e reduções na densidade mineral óssea (DMO). Esses efeitos negativos são menos comuns com TAF.

A vantagem do ABC em relação ao TDF é não precisar de ajuste na dose em casos de patologia renal e também tem menos efeitos negativos na DMO(1) ABC deve ser prescrito com precaução em doentes assintomáticos devido ao risco aumentado de doença cardiovascular (11)

1.4.3. Escolha entre ITI, NNRTI e IP/r

A escolha entre ITI, NNRTI ou IP/r enquanto terceiro fármaco do regime terapêutico antirretrovírico inicial deve ser orientado pela eficácia do regime, barreira genética à resistência, perfil de efeitos adversos e conveniência. As comorbilidades do doente, medicação concomitante e potenciais interações medicamentosas também devem ser consideradas. Os ITI apresentam elevada efetividade, tem menos efeitos adversos e no caso do RAL e DTG não têm interações medicamentosas CYP 3A4 significativas. Por estas razões os ITI devem ser selecionados para a maior parte dos doentes exceto quando existirem dúvidas sobre a adesão à terapêutica ou se houver urgência em iniciar a terapêutica e não for possível esperar pelo teste de resistência. Quando for necessário iniciar TARc antes de se obter os testes de resistência deve utilizar-se DRV/r ou DTG pois têm elevada barreira genética à resistência.

Regimes alternativos incluem NNRTI (EFV ou RPV) ou IP/r (ATV/r ATV/c ou DRV/c). Apesar dos regimes com EFV ou RPV serem a escolha perfeita para alguns doentes, estes regimes possuem baixa barreira genética à resistência. EFV tem uma elevada eficácia virológica contudo os efeitos secundários no sistema nervoso central (SNC) faz com que os regimes com este fármaco sejam menos tolerados. RPV tem menos efeitos secundários que EFV mas tem baixa eficácia virológica nos casos em que a carga vírica inicial >100000 cópias ARN viral/mL e existem baixas contagens de CD4 (<200 células/mm³). ATV/r demonstrou elevada eficácia virológica e poucos efeitos adversos metabólicos em comparação com outros IP/r. Deve ter-se em atenção que, com base nas características e necessidades individuais de cada doente, um regime alternativo ou outro regime podem, em algumas circunstâncias, constituir o regime preferencial para esse doente.(1,11)

1.4.4. Outros Regimes

LPV/r é recomendado em doentes infetados por VIH1 nos quais não é possível a prescrição dos regimes preferenciais contendo IP. NVP é recomendado quando EFV ou RPV está contraindicado ou não é considerado o ARV adequado, de acordo com a situação clínico-epidemiológica do doente; em mulheres com contagem inicial de linfócitos T CD4+ <250/mm³ e em homens com contagem inicial de linfócitos T CD4+ <400/mm³; e após exclusão de mutações que conferem resistência a NNRTIs, insuficiência hepática moderada a grave e exclusão das infeções por VIH-2 e por VIH-1 do grupo O (11).

2. Objetivo

O objetivo deste estudo é contribuir para o conhecimento dos esquemas terapêuticos prescritos num centro hospitalar português a doentes de idade ≥ 65 anos com infeção VIH/ Sida.

3. Materiais e Métodos

Desenho do estudo

Realizou-se um estudo retrospectivo transversal com dados provenientes de um centro hospitalar português. Recolheu-se a informação sobre a idade e os esquemas terapêuticos prescritos aos doentes VIH/Sida com idade igual ou superior a 65 anos, no ano de 2016.

Os dados recolhidos foram irreversivelmente anonimizados desde o primeiro momento do estudo pelo que não cai no âmbito da Lei da Proteção de Dados Pessoais.

Os esquemas terapêuticos selecionados foram caracterizados segundo os seguintes parâmetros:

- N.º de doentes em função da idade
- Distribuição de doentes por n.º de comprimidos do esquema terapêutico
- Distribuição de doentes por regime terapêutico: Preferencial, alternativo e outro regime
- Distribuição de doentes por regime terapêutico contendo ABC/3TC vs TDF/FTC
- Distribuição de doentes segundo as classes de fármacos do regime terapêutico
- Distribuição dos doentes em regime terapêutico com potencial para interação medicamentosa através do citocromo CYP3A4

População e amostra

Foram selecionados 22 doentes com a distribuição de idades caracterizada na Figura 1. Foram adotados os seguintes critérios de inclusão: prescrição terapêutica antirretrovírica no centro hospitalar e idade igual ou superior a 65 anos no ano de 2016

Recolha de informação

Os dados foram cedidos já anonimizados pelo centro hospitalar.

Os doentes foram identificados por um número para salvaguarda da confidencialidade, não tendo sido recolhido qualquer outro dado pessoal para além da idade.

Análise de dados.

Os dados recolhidos foram analisados em Microsoft Excel.

Os regimes terapêuticos foram classificados segundo os regimes recomendados para o início da terapêutica antirretrovírica combinada (TARc) em doentes adultos e adolescentes com infeção crónica por VIH-1 referidos na norma portuguesa de 2016 (11). Os regimes terapêuticos recomendados estão classificados como “Preferencial” ou “Alternativo” segundo a mesma norma.

A denominação de “Outro regime” refere-se a regimes que não estão recomendados de acordo com a norma, para início da terapêutica antirretrovírica combinada (TARc) em doentes adultos e adolescentes com infeção crónica por VIH-1. Os esquemas terapêuticos dos 22 doentes escolhidos foram classificados em “Preferencial”, “Alternativo” ou “Outro regime” de acordo com a Tabela 3.

Tabela 3. Classificação dos regimes terapêuticos prescritos aos doentes selecionados

Preferencial	Alternativo	Outro Regime
DTG/ABC/3TC	ABC/3TC + DRV + RTV	FTC/TDF + LPV/r
ABC/3TC + DTG		TDF/FTC + NVP + AZT
RAL + TDF/FTC		DRV + ETR + RAL + RTV

Para analisar os regimes terapêuticos prescritos segundo a classe a que pertencem foi consultado o Resumo das Características do Medicamento (RCM) e agrupados por classes segundo a Tabela 4.

Tabela 4. Classificação dos regimes terapêuticos prescritos segundo a classe a que pertencem

2 N(t)RTI + ITI	2 N(t)RTI + IP	IP + NNRTI + ITI	2 N(t)RTI + NNRTI + N(t)RTI
ABC/3TC + DTG	TDF/FTC + LPV/r	DRV + ETR + RAL + RTV	TDF/FTC + NVP + AZT
DTG/ABC/3TC	ABC/3TC + DRV + RTV		
TDF/FTC + RAL			

Para o cálculo da percentagem de doentes em regime terapêutico com potencial para interação medicamentosa foi também analisado o RCM dos fármacos e agrupados em indutores do CYP3A4 e inibidores do CYP3A4 ou sem alteração da metabolização do CYP3A4.

4. Resultados e Discussão

A análise dos dados permitiu verificar que 11 doentes (50%) enquadra-se na classe etária entre os 65 e os 70 anos de idade; 5 doentes (23%) têm idades entre os 71 e os 75 anos e 6 doentes (27%) têm idades superiores a 75 anos (figura 1). Em 2016, o doente mais novo tinha 67 anos e o doente mais velho 78 anos de idade. A mediana das idades é 70,5 anos e a média de 71,5 anos.

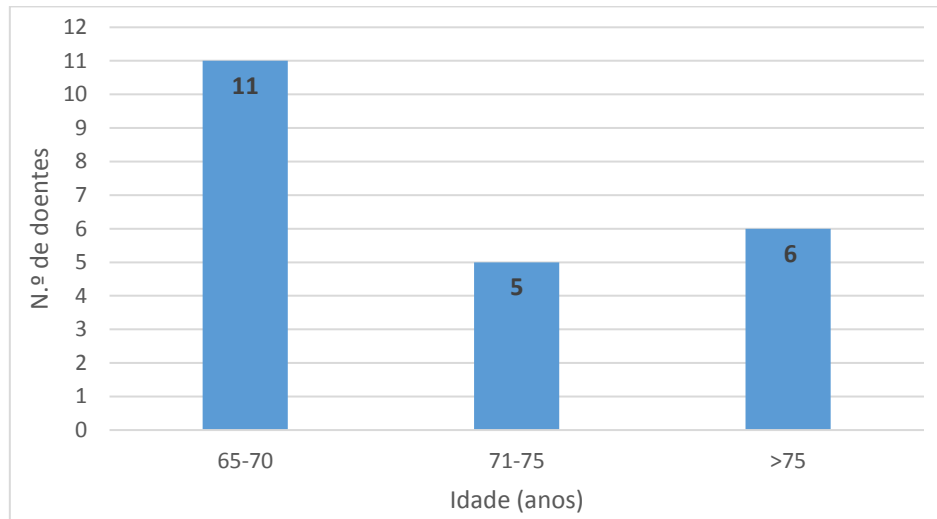


Figura 1. N.º de doentes em função da idade

Através dos dados ilustrados na figura 1 verificou-se que a maioria dos doentes (n=11, 50%) se enquadra na faixa entre os 65 e os 70 anos de idade, o que está de acordo com a tendência a nível nacional de aumento do número de casos de VIH em doentes com mais de 65 anos, possivelmente devido, em parte, à diminuição da mortalidade resultante da eficácia da TARc (2). Em Portugal em 2014, 8,3% dos doentes com infeção por VIH tinham mais de 65 anos (2). Nos EUA em 2013, 6% dos doentes com infeção por VIH tinham idade superior a 65 anos (3). Os doentes com VIH parecem conseguir alcançar uma idade superior em Portugal do que nos EUA.

4.1. Distribuição de doentes por N.º de comprimidos do esquema terapêutico

Relativamente à distribuição dos doentes por nº de comprimidos administrados no esquema terapêutico, verifica-se que em 41% (n=9) dos casos foi prescrito um esquema terapêutico de comprimido único; a 32% (n=7) um esquema terapêutico de 2 comprimidos, a 18% (n=4) foram prescritos esquemas terapêuticos de 3 comprimidos e 9% (n=2) dos doentes têm um esquema terapêutico de 4 comprimidos.

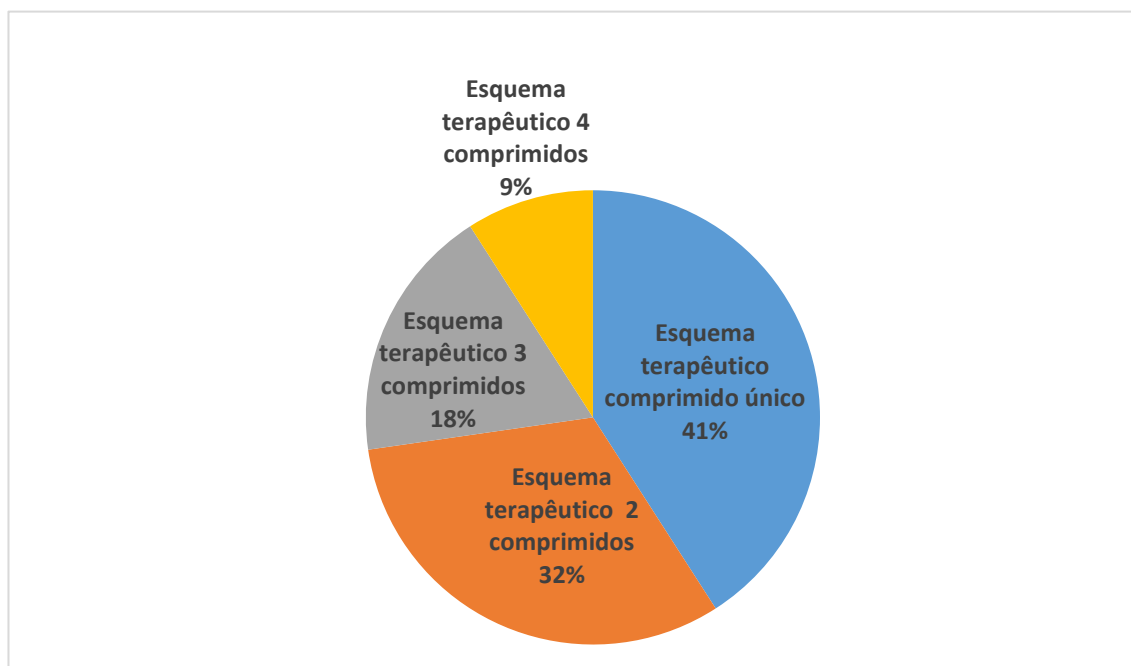


Figura 2. Distribuição de doentes por nº de comprimidos do esquema terapêutico

A maior parte dos doentes (41%) faz um regime contendo apenas um comprimido, enquanto a menor parcela de doentes, 9%, apresenta um esquema contendo 4 comprimidos, verificando-se a preferência por esquemas com um único comprimido, possivelmente de forma a aumentar a adesão à terapêutica, o que está de acordo com as *guidelines* (1,11).

Observou-se que todos os doentes que têm prescrito um esquema terapêutico com comprimido único (n=9) estão medicados com DTG/ABC/3TC. É espetável que este esquema terapêutico seja popular entre a população mais idosa devido à baixa probabilidade de interagir com a medicação concomitante e o facto de corresponder a apenas um comprimido por dia contribui para a adesão terapêutica.

Do total de 7 doentes que têm prescrito um regime com 2 comprimidos: 2 doentes tomam TDF/FTC + LPV/r; 2 doentes tomam TDF/FTC + RAL e 3 doentes tomam ABC/3TC + DTG. Os fármacos TDF/FTC, ABC/3TC e DTG apenas têm de ser administrados uma vez por dia, contudo RAL tem de ser administrado duas vezes por dia e LPV/r pode ser administrado uma ou duas vezes por dia. Do total de 4 doentes que têm prescrito um regime com 3 comprimidos: 2 doentes estão medicados com ABC/3TC + DRV + RTV (todos podem ser administrados uma vez ao dia) e 2 doentes estão medicados com TDF/FTC + NVP + AZT (NVP e AZT têm de ser administrados duas vezes por dia). A 2 doentes foi prescrito o regime com 4 comprimidos contendo DRV + ETR + RAL + RTV (DRV deve ser tomado uma vez ao dia e os restantes duas

vezes por dia). Esquemas terapêuticos em que os comprimidos têm de ser tomados a horas diferentes podem prejudicar a adesão à terapêutica.

4.2. *Distribuição de doentes por regime terapêutico: Recomendado Preferencial, Recomendado Alternativo e Outro regime*

Relativamente aos 22 doentes por tipo de regime terapêutico verifica-se que a maioria, 73% (n=16), se encontra num regime terapêutico recomendado, 64% (n=14) preferencial e 9% (n=2) num regime recomendado alternativo. 27% (n=6) dos doentes estão num outro regime que não corresponde a um regime recomendado para o início da TARc em doentes com VIH-1.

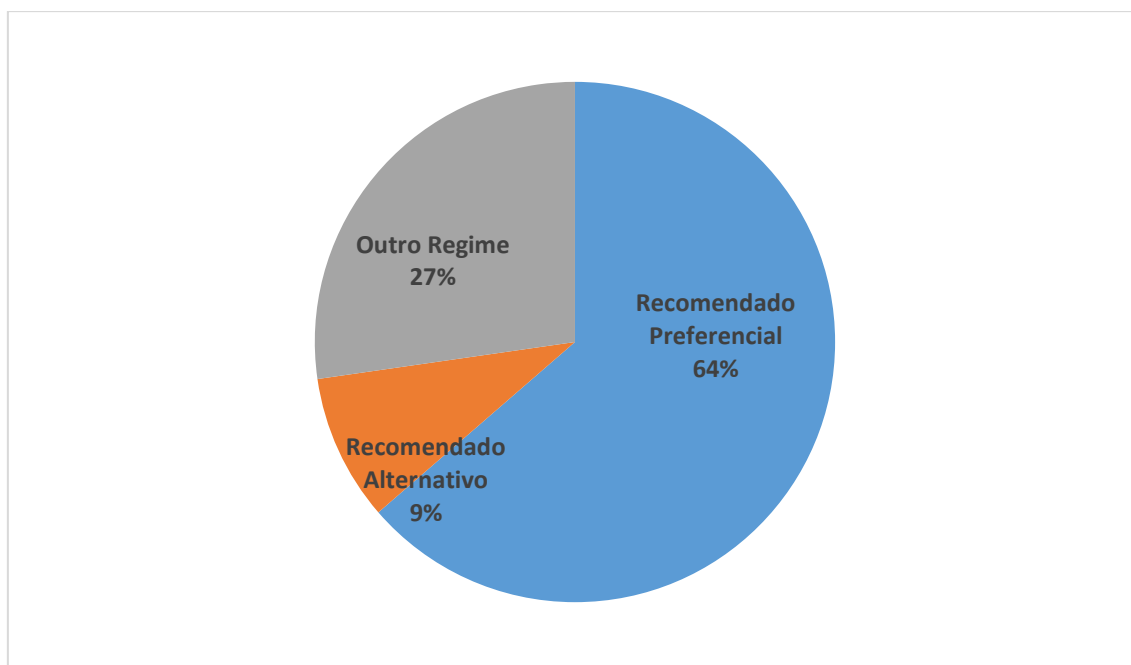


Figura 3. Distribuição de doentes por regime terapêutico: Preferencial, Alternativo e Outro regime

A maioria dos doentes (73%) tem prescrito um regime recomendado, repartido por *preferencial* 64% e *alternativo* 9% para início da terapêutica antirretrovírica combinada de acordo com as recomendações da DGS (11) para doentes adultos e adolescentes com infeção crónica por VIH-1. Contudo, 27% dos doentes faz um outro regime que não corresponde às referidas recomendações. Várias situações podem explicar os 27% de doentes que não estão medicados com um regime terapêutico de acordo com as recomendações, nomeadamente a existência de doentes com terapêutica antiretroviral prévia que mudaram de esquema ou a existência de fatores que impossibilitam a prescrição dos fármacos antirretrovíricos preferenciais devido às características individuais dos doentes ou do contexto clínico. Outra situação é a possibilidade de existência de indivíduos infetados com VIH-2, uma vez que existem esquemas terapêuticos que poderiam estar de acordo com as recomendações para VIH-2.

4.3. Distribuição de doentes por regime terapêutico contendo ABC/3TC vs TDF/FTC

Com a análise dos dados verificou-se que 64% (n=14) dos doentes estão medicados com um esquema terapêutico contendo ABC/3TC, 27% (n=6) dos doentes têm TDF/FTC no seu esquema terapêutico e 9% (n=2) não têm estas associações de fármacos nos respetivos regimes terapêuticos.

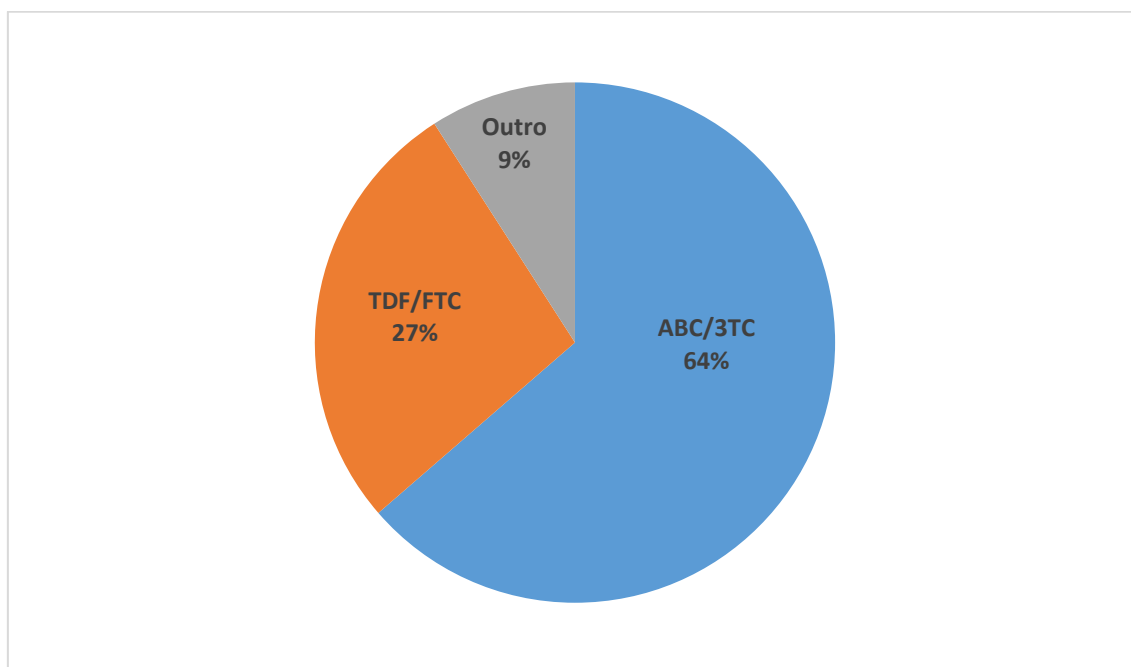


Figura 4. Distribuição de doentes por regime terapêutico contendo ABC/3TC vs TDF/FTC

Todos os regimes recomendados incluem uma combinação de N(t)ITR que pode ser ABC/3TC, TDF/FTC (1). Verificou-se que a maioria 64% dos doentes faz um regime que contém ABC/3TC e que 27% têm regimes com TDF/FTC. O elevado número de doentes medicados com ABC/3TC pode ser explicado pelo facto do ABC, ao contrário do TDF, não precisar de ajuste na dose em casos de patologia renal (situação mais comum com o avançar da idade) e também por ter menos efeitos negativos na DMO (1). Os 27% dos casos em que foram prescritos regimes contendo TDF/FTC podem ser explicados pela atividade do fármaco TDF contra a hepatite B (relevante em casos de co-infecção), não ser necessário o teste para HLA-B*5701 e por estar associado a eventos lipídicos mais favoráveis (1). O menor número de casos, 9%, faz um regime terapêutico que não contém nem ABC/3TC nem TDF/FTC sendo possível tratar-se de doentes que já foram sujeitos a terapêutica antirretrovírica prévia.

Dos 14 doentes medicados com ABC/3TC, 12 doentes têm prescrito simultaneamente DTG e apenas 2 doentes têm prescrito DVR com RTV. Dos 6 doentes com prescrição de TDF/FTC, 2 doentes têm prescrito NVP + AZT, 2 doentes têm prescrito RAL e 2 doentes têm prescrito LPV/r. Seria de esperar que mais doentes estivessem medicados com RAL uma vez que esquemas com este fármaco são os que têm menor probabilidade de causar interações com a medicação concomitante (24).

4.4. *Distribuição de doentes segundo as classes de fármacos do regime terapêutico*

No que diz respeito à distribuição dos doentes segundo as classes de fármacos do regime terapêutico, a análise dos dados permitiu verificar que a maioria dos doentes, 64% (n=14), estão medicados com 2 N(t)RTI+ITI e que 18% (n=4) estão medicados com 2N(t)RTI+IP. Observou-se que 2 doentes (9%) tinham prescrição para IP+NNRTI+ITI e igual numero de doentes (n=2, 9%) tinham prescrição para 2 N(t)RTI+NNRTI+N(t)RTI.

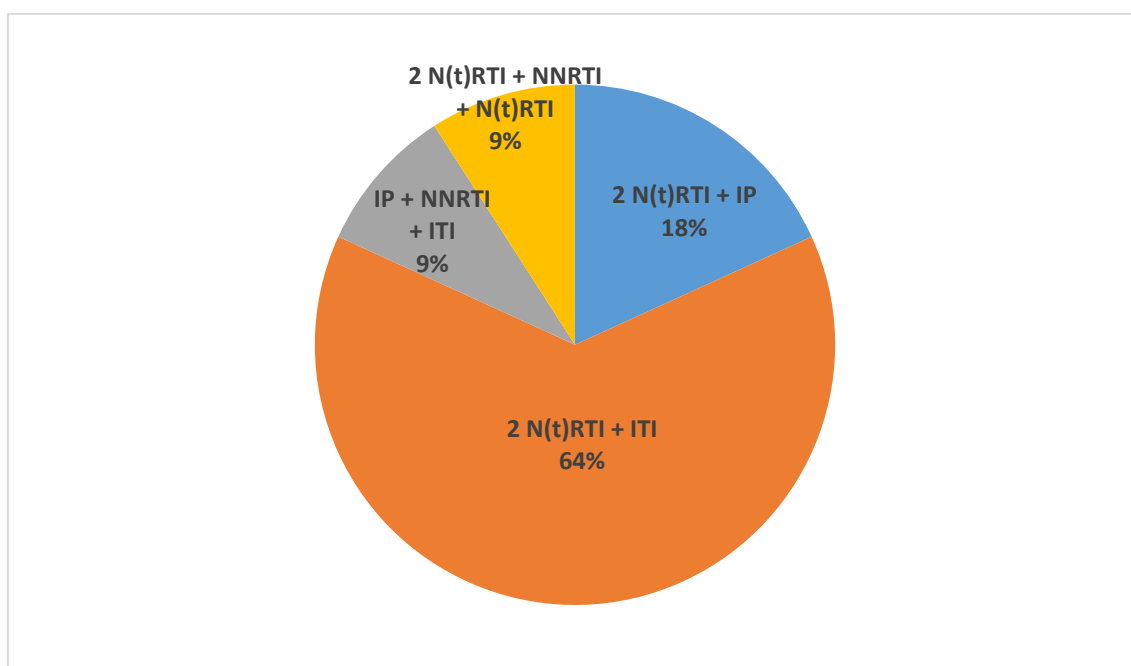


Figura 5. Distribuição de doentes segundo as classes de fármacos do regime terapêutico

A maioria dos doentes 64% faz terapêutica que contém 2 N(t)RTI + ITI seguindo-se os que fazem 2(t)NRTI+IP (18%). Todos os doentes da amostra que tinham prescrição de um ITI estavam medicados com os fármacos RAL ou o DTG. A elevada prescrição de fármacos ITI nos idosos poderá explicar-se pela elevada efetividade destes mesmos fármacos, menor quantidade de efeitos adversos e, no caso do RAL e DTG, ausência de interações medicamentosas CYP 3A4 significativas.

4.5. *Distribuição dos doentes em terapêutica com potencial para interação medicamentosa*

Em relação à distribuição dos doentes em terapêutica com potencial para interação medicamentosa a análise dos dados permitiu verificar que 64% (n=14) dos doentes têm terapêutica que não interage com CYP3A4, 18% (n=4) dos doentes têm terapêutica que contém inibidores do CYP3A4, 9% (n=2) dos doentes têm terapêutica contendo tanto

indutores como inibidores de CYP3A4 e igual número de doentes faz terapêutica que contém indutores do CYP3A4.

Dos 14 doentes a quem foi prescrito esquemas terapêuticos que não interagem com o CYP3A4, 12 doentes têm o fármaco DTG prescrito e 2 doentes têm o fármaco RAL prescrito. O maior número de doentes com o fármaco DTG no esquema terapêutico pode estar relacionado com o facto de DTG apenas ter de ser administrado uma vez ao dia enquanto que RAL tem de ser administrado duas vezes por dia.

Os inibidores do CYP3A4 correspondem aos esquemas contendo IP. Observou-se 2 doentes medicados com LPV/r e 2 doentes medicados com DRV/r. É espectável que esquemas contendo IP/r interajam com medicação concomitante.

Os indutores CYP3A4 correspondem aos regimes contendo NVP que foi observado estar prescrito a 2 doentes. Verificou-se também que 2 doentes estavam medicados com DRV + ETR + RAL + RTV que é um esquema terapêutico que inclui indutores e inibidores do CYP3A4.

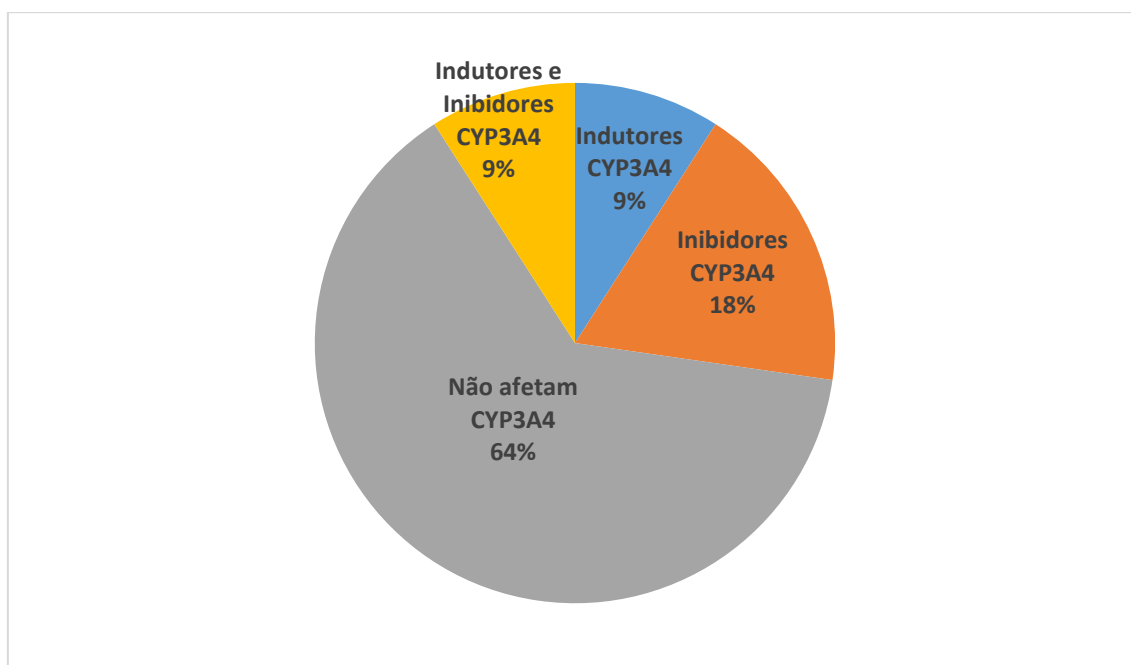


Figura 6. Distribuição dos doentes em regime terapêutico com potencial para interação medicamentosa através do citocromo CYP3A4

Através da análise dos dados verificou-se que 36% dos doentes seguem TARc com potencial para interação com os fármacos que são mais prescritos a idosos com VIH (Tabela 5.).

A polimedicação é mais comum em idosos com VIH (20) e a maior parte das interações é causada por interação com o metabolismo efetuado pelo CYP3A4 (23). Os regimes que causam menos interações são os que contêm ITI como o RAL e DTG (24). A maioria dos doentes, 64%, têm terapêutica que não interage com o CYP3A4. 36% dos doentes seguem TARc com potencial para interação com os fármacos que são mais prescritos a idosos com VIH.

Tabela 5. Distribuição dos doentes em terapêutica com potencial para interação medicamentosa com os fármacos mais comuns nos idosos com VIH (20,21,23,29)

Doentes a seguir o esquema terapêutico	Medicação cardiovascular	Medicação geniturinária	Medicação com ação no SNC	Antibióticos e antifúngicos	Analgésicos opióides	Esteroides
2 doentes (9%) medicados com ABC/3TC + DRV + RTV	IP podem aumentar os níveis séricos da medicação cardiovascular.	IP podem aumentar as concentrações séricas da medicação geniturinária	IP podem aumentar os níveis séricos de medicação com ação no SNC	IP podem aumentar a concentração sérica de claritromicina. Os níveis de IP podem ser diminuídos pela rifampicina. Azóis podem alterar os níveis de IP.	DRV pode diminuir os níveis séricos de metadona	IP podem aumentar o efeito de budesonida
2 doentes (9%) medicados com DRV + ETR + RAL+ RTV	IP podem aumentar os níveis séricos da medicação cardiovascular. ETR pode diminuir os níveis séricos da medicação cardiovascular e pode aumentar os níveis de varfarina.	IP e ETR podem aumentar os níveis de inibidores da fosfodiesterase tipo 5. IP podem aumentar os níveis de Antagonistas alfa adrenérgicos.	IP podem aumentar os níveis séricos de medicação com ação no SNC	IP podem aumentar a concentração sérica de claritromicina e ETR pode diminuir. Os níveis de IP e NNRTI podem ser diminuídos pela rifampicina. Azóis podem alterar os níveis de IP.	DRV pode diminuir os níveis séricos de metadona	IP podem aumentar o efeito de budesonida
2 doentes (9%) medicados com TDF/FTC + LPV/r	IP/r pode aumentar os níveis séricos da medicação cardiovascular.	IP/r pode aumentar as concentrações séricas da medicação geniturinária	LPV/r pode diminuir os níveis séricos de bupropiona. LPV/r pode aumentar os níveis séricos de medicação com ação no SNC	IP/r pode aumentar a concentração sérica de claritromicina. Os níveis de IP podem ser diminuídos pela rifampicina. Azóis podem alterar os níveis de IP.	LPV/r pode aumentar os níveis séricos de Oxycodona e diminuir os de metadona.	Os níveis séricos de LPV/r podem ser diminuídos pelos esteroides e os níveis séricos dos esteroides podem estar aumentados pelo LPV/r.
2 doentes (9%) medicados com TDF/FTC + NVP + AZT	NVP pode diminuir os níveis séricos da medicação cardiovascular e pode aumentar ou diminuir os níveis de varfarina.		NVP pode diminuir os níveis séricos de fluoxetina	NVP pode diminuir a concentração sérica de claritromicina. Os níveis de NNRTI podem ser diminuídos pela rifampicina. Azóis podem alterar os níveis de NNRTI.	NVP pode diminuir os níveis séricos de metadona	
Total = 8 doente (36%)						

Medicação cardiovascular inclui: estatinas, bloqueadores dos canais de cálcio, antiarrítmicos, varfarina. Medicação geniturinária inclui: Antagonista alfa adrenérgico e inibidores da fosfodiesterase tipo 5. Medicação com ação no SNC inclui: inibidores selectivos da recaptação da serotonina, antidepressivos tricíclicos, trazodona, bupropiona, benzodiazepinas. Antibióticos e antifúngicos inclui: claritromicina, rifampicina, azóis. Analgésicos opióides inclui: Oxycodona e metadona. Esteroides inclui: prednisolona e budesonida.

5. Conclusão

Um número crescente de indivíduos de idade avançada já vivem com a infeção por VIH, constituindo uma preocupação acrescida por se tratar de um grupo etário em que os dados de ensaios clínicos e de estudos farmacocinéticos são muito escassos. Neste estudo verifica-se que a maioria dos doentes com idade igual ou superior a 65 anos a quem foi prescrito TARc enquadra-se na classe etária entre os 65 e os 70 anos de idade, o que apoia a tendência crescente do número de casos. É urgente a recolha contínua de mais informação sobre o assunto de forma a otimizar as terapêuticas existentes.

Num centro hospitalar português no ano de 2016 o regime mais comum entre os indivíduos com mais de 65 anos e com VIH foi DTG/ABC/3TC sendo que em 41% dos casos, foi prescrito um esquema de comprimido único, verificando-se a tendência para a prescrição de esquemas terapêuticos com menos comprimidos.

A maioria dos doentes, 73%, têm prescrição de um regime recomendado *preferencial* ou *alternativo* (64% e 9%, respetivamente) para início da terapêutica antirretrovírica combinada de acordo com as recomendações da DGS para doentes adultos e adolescentes com infeção crónica por VIH-1, podendo resultar de diagnóstico em idade avançada.

O maior n.º de doentes está medicado com esquemas terapêuticos contendo ABC/3TC possivelmente devido ao facto de o ABC, ao contrário do TDF, não precisar de ajuste na dose em situações de patologia renal e também por ter menos efeitos negativos na DMO (1), fatores que podem ser críticos nos idosos.

A maioria dos doentes tem no regime terapêutico um ITI (DTG ou RAL), possivelmente devido ao facto de esta classe de fármacos originar menos interações medicamentosas.

Os casos de infeção por VIH tem vindo a aumentar na população com mais de 65 anos. São vários e complexos os desafios que se colocam no tratamento desta faixa etária com características tão especiais pelo que é urgente a recolha contínua de mais informação de forma a otimizar as terapêuticas existentes.

Referências Bibliográficas

1. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents [Internet]. Available from: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>
2. Direcção-Geral da Saúde Direcção-Geral da Saúde D. Infecção por VIH, SIDA e Tuberculose em números – 2015. 2015.
3. CDC. HIV Among People Aged 50 and Older. 2016 [cited 2017 Mar 15]; Available from: <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/group/age/olderamericans/cdc-hiv-older-americans.pdf>
4. Centers for Disease Control and Prevention. Diagnoses of HIV Infection in the United States and Dependent Areas, 2015. HIV Surveill Rep [Internet]. 2015;27. Available from: <http://www.cdc.gov/hiv/library/reports/surveillance/>
5. Direcção-Geral da Saúde Direcção-Geral da Saúde D. Programa Nacional para a Infecção VIH/SIDA. 2016;1–11.
6. Brooks JT, Buchacz K, Gebo KA, Mermin J. HIV infection and older Americans: the public health perspective. Am J Public Health [Internet]. American Public Health Association; 2012 Aug [cited 2017 Mar 15];102(8):1516–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22698038>
7. Althoff KN, Gebo KA, Gange SJ, Klein MB, Brooks JT, Hogg RS, et al. CD4 count at presentation for HIV care in the United States and Canada: Are those over 50 years more likely to have a delayed presentation? AIDS Res Ther [Internet]. 2010 Dec 15 [cited 2017 May 28];7(1):45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21159161>
8. Gross AM, Jaeger PA, Kreisberg JF, Licon K, Jepsen KL, Khosroheidari M, et al. Methylome-wide Analysis of Chronic HIV Infection Reveals Five-Year Increase in Biological Age and Epigenetic Targeting of HLA. Mol Cell [Internet]. 2016 Apr [cited 2017 Jun 4];62(2):157–68. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1097276516300028>
9. Zhao H, Goetz MB. Complications of HIV infection in an ageing population: challenges in managing older patients on long-term combination antiretroviral therapy. J Antimicrob Chemother. 2011;66(6):1210–4.
10. Goulet JL, Fultz SL, Rimland D, Butt A, Gibert C, Rodriguez-Barradas M, et al. Aging and infectious diseases: do patterns of comorbidity vary by HIV status, age, and HIV severity? Clin Infect Dis [Internet]. 2007 Dec 15 [cited 2017 May 28];45(12):1593–601. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/523577>
11. Conselho Científico PNI VIH/SIDA. Recomendações Portuguesas para o tratamento da infeção por VIH-1 e VIH- 2 2016. Programa Nac para a Infecção VIH/SIDA. 2016;
12. European AIDS Clinical Society (EACS). EACS Guidelines version 8.1 [Internet]. 2016. Available from: <http://www.eacsociety.org>
13. GeSIDA e Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2017) Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Sida. 2017.
14. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, El-

- Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, et al. CD4+ Count–Guided Interruption of Antiretroviral Treatment. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 Nov 30 [cited 2017 Aug 6];355(22):2283–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17135583>
15. NAM. HIV & AIDS Information :: HIV and its treatment - Types of HIV drugs [Internet]. [cited 2017 Jul 23]. Available from: <http://www.aidsmap.com/Types-of-HIV-drugs/page/1729408/>
 16. FDA. HIV/AIDS Treatment - Antiretroviral drugs used in the treatment of HIV infection [Internet]. [cited 2017 Jul 23]. Available from: <https://www.fda.gov/ForPatients/Illness/HIVAIDS/Treatment/ucm118915.htm>
 17. EMA. European Medicines Agency - Find medicine - European public assessment reports [Internet]. [cited 2017 Jul 23]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&startLetter=A&keyword=Enter+keywords&searchType=name&taxonomyPath=Diseases.Vir
 18. Woollard SM, Kanmogne GD. Maraviroc: A review of its use in hivinfection and beyond [Internet]. Vol. 9, Drug Design, Development and Therapy. 2015 [cited 2017 Jul 25]. p. 5447–68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26491256>
 19. Burgess MJ, Zeuli JD, Kasten MJ. Management of HIV/AIDS in older patients???drug/drug interactions and adherence to antiretroviral therapy [Internet]. Vol. 7, HIV/AIDS - Research and Palliative Care. 2015 [cited 2017 Mar 15]. p. 251–64. Available from: <http://www.dovepress.com/permissions.php>
 20. Gimeno-Gracia M, Crusells-Canales MJ, Armesto-Gómez FJ, Compaired-Turlán V, Rabanaque-Hernández MJ. Polypharmacy in older adults with human immunodeficiency virus infection compared with the general population. *Clin Interv Aging* [Internet]. Dove Press; 2016 [cited 2017 Aug 7];11:1149–57. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27616883>
 21. Marzolini C, Back D, Weber R, Furrer H, Cavassini M, Calmy A, et al. Ageing with HIV: Medication use and risk for potential drug-drug interactions. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2011 Sep 1 [cited 2017 Aug 6];66(9):2107–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21680580>
 22. Tseng A, Szadkowski L, Walmsley S, Salit I, Raboud J. Association of Age With Polypharmacy and Risk of Drug Interactions With Antiretroviral Medications in HIV-Positive Patients. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2013 Nov 27 [cited 2017 Aug 7];47(11):1429–39. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24285760>
 23. Stolbach A, Paziana K, Heverling H, Pham P. A Review of the Toxicity of HIV Medications II: Interactions with Drugs and Complementary and Alternative Medicine Products. *J Med Toxicol* [Internet]. 2015 Sep 3 [cited 2017 Aug 7];11(3):326–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26036354>
 24. Patel N, Abdelsayed S, Veve M, Miller CD. Predictors of clinically significant drug-drug interactions among patients treated with nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-, protease inhibitor-, and raltegravir-based antiretroviral regimens. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2011 Mar 8 [cited 2017 Aug 7];45(3):317–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21386025>
 25. Toronto General Hospital. HIV/HCV drug therapy guide [Internet]. [cited 2017 Aug 6]. Available from: <http://app.hivclinic.ca>

26. University of Liverpool. Liverpool HEP Interactions [Internet]. [cited 2017 Aug 6]. Available from: <http://www.hep-druginteractions.org/checker>
27. Guía de interacciones farmacológicas en VIH [Internet]. [cited 2017 Aug 6]. Available from: <http://www.interaccionesvih.com/>
28. GLESBY M, ABERG J, KENDALL M, FICHTENBAUM C, HAFNER R, HALL S, et al. Pharmacokinetic interactions between indinavir plus ritonavir and calcium channel blockers. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2005 Aug [cited 2017 Nov 11];78(2):143–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16084849>
29. Shah K, Gleason L, Luque K. Polypharmacy in the HIV-infected older adult population. *Clin Interv Aging* [Internet]. Dove Press; 2013 Jun [cited 2017 Mar 15];Volume 8:749. Available from: <http://www.dovepress.com/polypharmacy-in-the-hiv-infected-older-adult-population-peer-reviewed-article-CIA>
30. Calza L, Manfredi R, Colangeli V, Pocaterra D, Pavoni M, Chiodo F. Rosuvastatin, pravastatin, and atorvastatin for the treatment of hypercholesterolaemia in HIV-infected patients receiving protease inhibitors. *Curr HIV Res* [Internet]. 2008 Nov [cited 2017 Nov 11];6(6):572–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18991624>
31. Greenblatt DJ, von Moltke LL, Harmatz JS, Fogelman SM, Chen G, Graf JA, et al. Short-term exposure to low-dose ritonavir impairs clearance and enhances adverse effects of trazodone. *J Clin Pharmacol* [Internet]. 2003 Apr [cited 2017 Nov 11];43(4):414–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12723462>
32. Hogeland GW, Swindells S, McNabb JC, Kashuba ADM, Yee GC, Lindley CM. Lopinavir/ritonavir Reduces Bupropion Plasma Concentrations in Healthy Subjects. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2007 Jan [cited 2017 Nov 11];81(1):69–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17186001>
33. Yoganathan K, David L, Williams C, Jones K. Cushing's syndrome with adrenal suppression induced by inhaled budesonide due to a ritonavir drug interaction in a woman with HIV infection. *Int J STD AIDS* [Internet]. 2012 Jul [cited 2017 Nov 11];23(7):520–1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22844010>
34. Pantaleo G, Cohen OJ, Schacker T, Vaccarezza M, Graziosi C, Rizzardì GP, et al. Evolutionary pattern of human immunodeficiency virus (HIV) replication and distribution in lymph nodes following primary infection: implications for antiviral therapy. *Nat Med* [Internet]. 1998 Mar [cited 2017 Jun 28];4(3):341–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9500610>
35. World Health Organization. Guidelines Guideline on When To Start Antiretroviral Therapy and on Pre-Exposure Prophylaxis for Hiv. World Heal Organ [Internet]. World Health Organization; 2015 [cited 2017 Jun 24];(September):78. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26598776>
36. Group TTA 12136 S. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med* [Internet]. Massachusetts Medical Society; 2015 Aug 27 [cited 2017 Jun 24];373(9):808–22. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1507198>
37. INSIGHT START Study Group, Lundgren J. Supp: Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med* [Internet]. NIH Public Access; 2015 Aug 27 [cited 2017 Jun 24];373(9):1–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26192873>
38. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, van Lunzen J, et al. Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent

- Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy. *JAMA* [Internet]. 2016 Jul 12 [cited 2017 Jun 24];316(2):171. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27404185>
39. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy. *N Engl J Med* [Internet]. NIH Public Access; 2011 Aug 11 [cited 2017 Jun 24];365(6):493–505. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21767103>
 40. Jose S, Quinn K, Hill T, Leen C, Walsh J, Hay P, et al. Laboratory adverse events and discontinuation of therapy according to CD4(+) cell count at the start of antiretroviral therapy. *AIDS* [Internet]. 2014;28(9):1333–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4032216&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 41. Uy J, Armon C, Buchacz K, Wood K, Brooks JT, HOPS Investigators. Initiation of HAART at Higher CD4 Cell Counts Is Associated With a Lower Frequency of Antiretroviral Drug Resistance Mutations at Virologic Failure. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2009 Aug 1 [cited 2017 Aug 6];51(4):450–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19474757>
 42. Lima VD, Reuter A, Harrigan PR, Lourenço L, Chau W, Hull M, et al. Initiation of antiretroviral therapy at high CD4+ cell counts is associated with positive treatment outcomes. *AIDS* [Internet]. 2015 Sep 10 [cited 2017 Aug 6];29(14):1871–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26165354>
 43. Hetherington S, McGuirk S, Powell G, Cutrell A, Naderer O, Spreen B, et al. Hypersensitivity reactions during therapy with the nucleoside reverse transcriptase inhibitor abacavir. *Clin Ther* [Internet]. 2001 Oct [cited 2017 Nov 12];23(10):1603–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11726000>
 44. Ma JD, Lee KC, Kuo GM. HLA-B*5701 testing to predict abacavir hypersensitivity. *PLoS Curr* [Internet]. Public Library of Science; 2010 Dec 7 [cited 2017 Nov 11];2:RRN1203. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21151380>